

# RADIOSENSITIZER FOR HYPOXIC CELL

**Patent number:** JP61010511  
**Publication date:** 1986-01-18  
**Inventor:** KANOU EIICHI; others: 04  
**Applicant:** SUMITOMO KAGAKU KOGYO KK; others: 01  
**Classification:**  
- **international:** A61K31/41  
- **european:**  
**Application number:** JP19840132450 19840626  
**Priority number(s):**

## Abstract of JP61010511

**PURPOSE:** To provide the titled sensitizer containing a specific 5-thiotetrazole derivative or its salt as an active component, having excellent radiosensitizing effect to a radiation resistant hypoxic cell causing the recurrence of tumor after radiotherapy, and having low side effect.

**CONSTITUTION:** The objective radiosensitizer for hypoxic cell can be prepared by using the 5-thiotetrazole derivative of formula [R<1> is lower alkyl, phenyl, etc.; R<2> is lower alkyl or -A<2>-COR<4> (A<2> is lower alkylene; R<4> is OH, lower alkoxy, etc.)] or its salt, e.g. 2-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thio]acetic acid methyl ester, as an active component. The intermediate cell of tumor under a hypoxic environment is resistant to radiation, and causes the recurrence of tumor after radiotherapy. The compound of formula has strong radiosensitizing activity to hypoxic cell, and excellent tissue transferability and solubility in water, is resistant to inactivation by metabolism, and has low side effect, and accordingly, the compound is useful as a radiosensitizer for hypoxic cell.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-10511

⑬ Int.Cl.  
A 61 K 31/41  
// C 07 D 257/04

識別記号 ADU  
府内整理番号 7330-4C  
6664-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)1月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 6頁)

⑮ 発明の名称 低酸素細胞放射線増感剤

⑯ 特願 昭59-132450

⑰ 出願 昭59(1984)6月26日

⑱ 発明者 加納 永一 福井県坂井郡丸岡町楽間8-10-11  
⑲ 発明者 古川 雅代 大阪市東淀川区大隅1丁目2番28号  
⑳ 発明者 野崎 義人 埼玉県入間郡大井町亀久保1929番地  
㉑ 発明者 播本 孝史 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式  
会社内  
㉒ 発明者 福村 正孝 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式  
会社内  
㉓ 出願人 住友化学工業株式会社 大阪市東区北浜5丁目15番地  
㉔ 出願人 加納 永一 福井県坂井郡丸岡町楽間8-10-11  
㉕ 代理人 弁理士 諸石 光熙 外1名

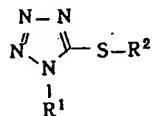
明細書

1. 発明の名称

低酸素細胞放射線増感剤

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、  $\text{R}^1$  は低級アルキル基、フェニル基、または一般式  $\text{A}^1-\text{COR}^3$  で表わされる基を示す。)

(  $\text{A}^1$  は低級アルキレン基を、  $\text{R}^3$  は水酸基または低級アルコキシ基を示す。)

$\text{R}^2$  は低級アルキル基または一般式  $\text{A}^2-\text{COR}^4$  で表わされる基を示す。

(  $\text{A}^2$  は低級アルキレン基を、  $\text{R}^4$  は水酸基、低級アルコキシ基または一般式  $\text{N}-\text{R}^5$  で

表わされる基を示し、  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は互いに

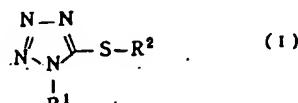
同一又は相異なって水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基またはシクロアルキル基を示すか、または  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は互いに結合して  $\text{N}-\text{R}^5-\text{R}^6$  でモルホリノ基または低級アルキル基で置換されていてもよいビペラジノ基を示す。)

で示される 5-チオテトラゾール誘導体またはその塩を有効成分として含有する低酸素細胞放射線増感剤。

3. 発明の詳細な説明

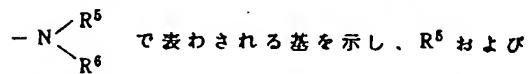
本発明は低酸素細胞放射線増感剤に関し、更に詳しくは 5-チオテトラゾール誘導体を有効成分として含有する低酸素細胞放射線増感剤に関する。

本発明において有効成分である 5-チオテトラゾール誘導体は一般式 (I) で表わされる。



式中  $R^1$  は低級アルキル基、フェニル基または一般式  $-A^1-COR^8$  で表わされる基を示す。

(  $A^1$  は低級アルキレン基を、  $R^8$  は水酸基または低級アルコキシ基を示す。 )  $R^2$  は低級アルキル基または一般式  $-A^2-COR^4$  で表わされる基を示す。(  $A^2$  は低級アルキレン基を、  $R^4$  は水酸基、低級アルコキシ基または一般式



で表わされる基を示し、  $R^5$  および  $R^6$  は互いに同一又は相異なって水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、またはシクロアルキル基を示すか、または  $R^5$  および  $R^6$  は互いに結合して  $-N(R^5)R^6$  でモルホリノ基または低級アルキル基で置換されていてもよいビペラジノ基を示す。

本明細書において低級アルキル基としては例えば炭素数1～4個の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、さらに具体的にはメチル基、エチル基、n-ブロピル基、iso-ブロピル基、

n-ブチル基、sec-ブチル基、iso-ブチル基、tert-ブチル基等が例示できる。低級アルキレン基としては、例えば炭素数1～4個の直鎖状または分枝状のアルキレン基が挙げられ、さらに具体的にはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、メチルメチレン基、2-メチルトリメチレン基、2,2-ジメチルトリメチレン基、1-メチルトリメチレン基等が例示できる。低級アルコキシ基としては、例えば炭素数1～4個の直鎖状または分枝状のアルキル基を持つアルコキシ基が挙げられ、さらに具体的にはメトキシ基、エトキシ基、n-ブロボキシ基、iso-ブロボキシ基、n-ブロトキシ基、ヒーブトキシ基等が例示できる。

置換されていてもよい低級アルキル基における置換基としては、例えば水酸基等が挙げられる。シクロアルキル基としては、例えば炭素数8～10個のシクロアルキル基が挙げられ、さらに具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、

シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデカニル基等が例示できる。

一般に、低酸素環境下にある腫瘍細胞は、同細胞が正酸素(好気的)環境下にある場合に比して放射線感受性が低下する。腫瘍型腫瘍がある程度の腫瘍径に達すると、その中心部はいわゆる中心壊死に陥り、腫瘍の最外縁部は酸素分圧と栄養補給が血行により良好に保たれ腫瘍細胞は旺盛に増殖している。中心部と最外縁部との中間部には低酸素下に生存している細胞がある。斯かる中間部細胞は低酸素環境下にあるため最外縁部細胞に比べて放射線抵抗性であり、従って放射線治療後腫瘍再発の原因となるので、この中間部低酸素腫瘍細胞の放射線感受性を強めすることが強く望まれている。

このような作用を有する代表的な薬剤としてミソニダゾールのような2-ニトロイミダゾール誘導体( J.C. Atquith, M. Watts et al., Radiat. Res., 60, 108-118 (1974) ) 等が知られているが、現在のところ、その低酸素細

放射線増感効果は充分なものとはいはず、更に2-ニトロイミダゾール誘導体は中枢毒性を有するなど種々の問題点があった。

そこで低酸素細胞放射線増感剤として優れた化合物を見い出すべく各種化合物を合成し、その作用を検討した結果、前記一般式(I)で示される5-チオテトラゾール誘導体が低酸素細胞放射線増感剤として優れたものであることを見出し本発明を完成した。すなわち本発明の有効成分である5-チオテトラゾール誘導体は強い低酸素細胞放射線増感作用を有すると共に、組織移行性、水に対する溶解性に優れ、また代謝により不活性化されにくく、副作用が少ない等、低酸素細胞放射線増感剤として優れた性質を持つ化合物である。

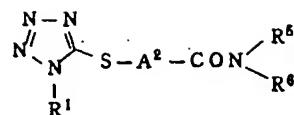
本発明の有効成分である5-チオテトラゾール誘導体の一般式(I)において  $R^1$  が低級アルキル基またはフェニル基を示すものについては抗腫瘍作用を有する事が知られている(特開昭56-122862号公報、特開昭58-

82822号公報)。

本発明者は新しい低酸素細胞放射線増感剤を開発すべく探索を行ったところ、一般式(I)で示される5-チオテトラゾール誘導体が優れた低酸素細胞放射線増感作用を有することを新たに見い出した。

本発明の化合物は各種の公知方法(例えば特開昭56-122362号公報、特開昭58-82822号公報)で製造され、例えばR<sup>4</sup>が一般式  $-N\begin{smallmatrix} R^5 \\ | \\ R^6 \end{smallmatrix}$  で表わされる基を示す化合物(Ia)は下記反応式に示す方法により製造できる。

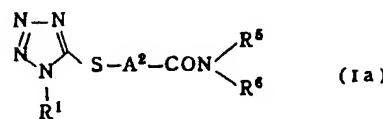
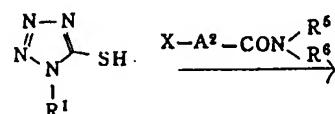
反応式1



(Ia)

(式中Rは水素原子又は低級アルキル基を示し、A<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は前記に同じ。)

反応式2



(Ia)

(式中Xはハロゲン原子を示し、A<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は前記に同じ。)

一般式(I)で表わされる化合物のうち、酸性基を有する化合物は薬理的に許容し得る塩基性化合物と塩を形成し得る。かかる塩基性化合物としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの金属水酸化物などが挙げられる。また一般式(I)で表わされる化合物のうち、塩基性基を有する化合物は通常の薬理的に許容し得る酸と容易に塩を形成し得る。かかる酸としては、例えば、硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸などの無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸などの有機酸が挙げられる。

前記一般式(I)で表わされる5-チオテトラゾール誘導体およびその塩は経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の型で経口的に投与することができ、あるいはその溶液、乳剤、懸濁液等の液剤の型にしたものを作成の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与するこ

ともできる。

また、前記の適当な投与剤型は許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などに活性化合物を配合することにより製造することができる。また注射剤型で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は症状、年令、体重、投与形態等によって異なるが、通常は成人に対し1日当たり、体重1kg当たり約0.1~1.00gとするのが良い。

以下に本発明増感剤の薬理効果を試験例を挙げて説明する。

#### 供試化合物

- (1) 2-[(1-メチル-1.2.3.4-テトラゾール-5-イル)チオ]酢酸メチルエステル
- (2) N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(1-メチル-1.2.3.4-テトラゾール-5-イル)チオーアセトアミド
- (3) N-(n-プロピル)-2-(1-メチル

-1, 2, 8, 4-テトラゾール-5-イル)  
チオーアセトアミド

(4) N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(1-フェニル-1, 2, 8, 4-テトラゾール-5-イル)チオーアセトアミド

(5) 2-(5-メルカブト-1, 2, 8, 4-テトラゾール-1-イル)酢酸メチルエスチル

(6) N, N-ジエチル-2-(1-メチル-1, 2, 8, 4-テトラゾール-5-イル)チオーアセトアミド

(7) N-シクロヘキシル-2-(1-メチル-1, 2, 8, 4-テトラゾール-5-イル)チオーアセトアミド

(8) 5-(モルホリノカルボニルメチルチオ)-1-メチル-1, 2, 8, 4-テトラゾール

(9) 5-(4-メチルビペラジノカルボニルメチルチオ)-1-メチル-1, 2, 8, 4-テトラゾール

## 放射線増感作用

## 試験方法:

哺乳動物細胞培養において所定の処理後生存細胞集落形成でみた生存率を指標とし、嫌気的及び好気的環境下に当該薬剤を添加した系及び無添加系で放射線照射を行う。この四条件下(上の2種の条件をそれぞれ組み合わせると4種の条件が設定できる)での放射線線量と生存率との関係を求める好気的及び嫌気的条件における当該薬剤の毒性と嫌気的条件下での当該薬剤における低酸素細胞放射線増感効果(Enhancement ratio)を計算した。

ここで示した実験及びその解析を行った結果表-1の如き一覧のEnhancement ratio(E.R.)を得ることができた。

## 試験結果:

イン・ビドロ(*in vitro*)での増感効果を求めた結果を表1に示す。

表-1

| 供試化合物番 | E. R.       |
|--------|-------------|
| 1      | 1.80(0.5mM) |
| 2      | 1.72(1.0mM) |
| 8      | 1.27(~)     |
| 4      | 1.82(~)     |
| 5      | 1.88(~)     |
| 6      | 1.19(~)     |

表 2

| 供試化合物番 | LD( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) |
|--------|-------------------------------|
| 1      | >8000                         |
| 2      | >8000                         |
| 8      | >1000                         |
| 4      | 300~540                       |
| 5      | >1000                         |
| 7      | 540~1000                      |
| 8      | >1000                         |
| 9      | 540~1000                      |

次に本発明有効成分である前記一般式(I)で表わされる5-チオテトラゾール誘導体の製法を製造例を挙げて説明する。

〔製造例1〕 2-[(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)チオ]酢酸メチルエスチル  
1-メチル-5-メルカブト-1, 2, 3,

## 急性毒性試験

マウスに腹腔内投与し、急性毒性(LD<sub>50</sub>)を求めた結果を表2に示す。

4-テトラゾール・ナトリウム塩 6.9 g をアセトニトリル 50 mL に加え、2-ブロモ酢酸メチルエステル 5.20 g を徐々に滴下した。その後室温で 1 時間攪拌した。不溶物を沪取後溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより白色結晶の掲題化合物 4.20 g を得た。

融点 47 ~ 48 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (p.p.m.) : 8.78 (8H, s), 8.96 (8H, s), 4.06 (2H, s)

(製造例 2) N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(1-メチル-1,2,8,4-テトラゾール-5-イル)チオアセトアミド  
2-[(1-メチル-1,2,8,4-テトラゾール-5-イル)チオ]酢酸メチルエステル 5.19 g をアセトニトリル 50 mL に溶かし、2-アミノエタノール 5.06 g を加え、室温で 5 時間攪拌した。その後溶媒を減圧留

去し、残渣をクロロホルム/メタノール 95/5 を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより白色結晶の掲題化合物 4.20 g を得た。

融点 53.5 ~ 54.5 °C

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (p.p.m.) :

2.97 ~ 8.51 (4H, m), 8.95 (8H, s), 4.01 (2H, s), 4.60 (1H, t), 8.17 (1H, br)

(製造例 3) N-(n-ブロピル)-2-(1-メチル-1,2,8,4-テトラゾール-5-イル)チオアセトアミド

2-[(1-メチル-1,2,8,4-テトラゾール-5-イル)チオ]酢酸メチルエステル 6.0 g をアセトニトリル 50 mL に溶かし、n-ブロピルアミン 9.4 g を加え、室温で 8 時間攪拌した。その後溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム/メタノール 98/2 を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフ

で精製することにより白色結晶の掲題化合物 5.8 g を得た。

融点 86.0 ~ 86.5 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (p.p.m.) : 0.87 (8H, t), 1.50 (2H, m), 8.20 (2H, q), 8.91 (2H, s), 8.94 (8H, s), 7.09 (1H, br)

(製造例 4) N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(1-フェニル-1,2,8,4-テトラゾール-5-イル)チオアセトアミド  
1-フェニル-5-メルカブト-1,2,8,4-テトラゾール 1.78 g, トリエチルアミン 1.21 g をアセトニトリル 80 mL に加え 2-ブロモ酢酸メチルエステル 1.58 g を徐々に滴下し、室温で 7 時間攪拌した。その後溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムを溶出液とするカラムクロマトグラフィーで精製することにより白色結晶の 2-[(1-フェニル-1,2,8,4-テトラゾール-5-

イル)チオ]酢酸メチルエステル 1.79 g を得た。

融点 84.0 ~ 85.0 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (p.p.m.) : 8.77 (8H, s), 4.21 (2H, s), 7.54 (5H, s)

このようにして得られた 2-[(1-フェニル-1,2,8,4-テトラゾール-5-イル)チオ]酢酸メチルエステル 8.0 g および 2-アミノエタノール 4.4 g をアセトニトリル 80 mL に加え室温で 10 時間攪拌した。その後溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム/メタノール 95/5 を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより白色結晶の掲題化合物 8.2 g を得た。

融点 95 ~ 96 °C

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (p.p.m.) :

3.17 (2H, t), 8.89 (2H, t), 4.18 (2H, s), 4.64 (1H, t), 7.68 (5H, s), 8.29 (1H, t)

(製造例5) 2-(5-メチルチオ-1,2,8,4-テトラゾール-1-イル)酢酸メチルエステル

2-(5-メルカブト-1,2,8,4-テトラゾール-1-イル)酢酸6.4gをアセトニトリル200mlに溶かし無水炭酸カリウム12.4gおよびヨウ化メチル12.8gを加え、70°Cにて8.5時間攪拌した。

室温に戻した後不溶物を戻し溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムを溶出液とするシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより黄色液体の掲題化合物6.9gを得た。

NMR(CDCls) δ(p.p.m.) :

2.81(8H,s)、8.81(8H,s)、

5.02(2H,s)

$n_D^{25} = 1.5138$

(製造例6) N,N-ジエチル-2-(1-メチル-1,2,8,4-テトラゾール-5-イル)チオーアセトアミド

2-(1-メチル-1,2,8,4-テトラゾール-5-イル)チオーアセト酸1.0gに塩化チオニル1.0gを加えて50°Cで80分攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去後残渣に無水ベンゼンを加え共沸させて残存する塩化チオニルを除去する。残渣をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、氷冷下ジエチルアミン2mlおよびテトラヒドロフラン20mlからなる溶液に滴下する。滴下終了後室温で1時間攪拌する。その後溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより黄色液体の掲題化合物0.86gを得た。

NMR(CDCls) δ(p.p.m.) :

1.15(8H,t)、1.27(8H,t)、

8.48(4H,q)、8.98(8H,s)、

4.48(2H,s)

$n_D^{25} = 1.5247$

(製造例7～9)

製造例6と同様にして適当な原料を用いて下記の化合物を得る。

(7) N-シクロヘキシル-2-(1-メチル-1,2,8,4-テトラゾール-5-イル)チオーアセトアミド

白色結晶(クロロホルム/メタノール40/1で溶出)

m.p. 112～114°C

NMR(CDCls) δ(p.p.m.) :

1.09～1.84(10H,m)、8.78(1H,m)

8.88(2H,s)、8.96(8H,s)

6.92(1H,bs)

8.61～8.76(8H,m)、8.98(8H,s)

4.40(2H,s)

(9) 5-(4-メチルビペラジノカルボニルメチルチオ)-1-メチル-1,2,8,4-テトラゾール

白色結晶(クロロホルム/メタノール10/1で溶出)

m.p. 87～88°C

NMR(CDCls) δ(p.p.m.) : 2.82(3H,s)

2.41(2H,t)、2.46(2H,t)、

8.60(2H,t)、8.66(2H,t)、

8.97(8H,s)、4.42(2H,s)

(8) 5-(モルホリノカルボニルメチルチオ)-1-メチル-1,2,8,4-テトラゾール

白色結晶(クロロホルム/メタノール20/1で溶出)

m.p. 109～111°C

NMR(CDCls) δ(p.p.m.) :